

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**PCT**ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
Международное бюроМЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ  
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

<b>(51) Международная классификация изобретения<sup>6</sup>:</b> G01N 33/80	<b>A1</b>	<b>(11) Номер международной публикации:</b> WO 97/22881 <b>(43) Дата международной публикации:</b> 26 июня 1997 (26.06.97)
<b>(21) Номер международной заявки:</b> PCT/RU96/00003 <b>(22) Дата международной подачи:</b> 3 января 1996 (03.01.96) <b>(30) Данные о приоритете:</b> 95120436 15 декабря 1995 (15.12.95) RU <b>(71)(72) Заявители и изобретатели:</b> ЕРХОВ Валентин Сергеевич [RU/RU]; 120090 Москва, ул. Щепкина, д. 18, стр. 1, кв. 5 (RU) [ERKHOV, Valentin Sergeevich, Moscow (RU)]. АГЕЕНКО Александр Иванович [RU/RU]; 125445 Москва, Прибрежный проезд, д. 4, кв. 115 (RU) [AGEENKO, Alexandr Ivanovich, Moscow (RU)].		<b>(81) Указанные государства:</b> AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), патент ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Опубликована</b> <i>С отчетом о международном поиске.</i>
<b>(54) Title:</b> METHOD OF DIAGNOSING PRESENCE OF MALIGNANT TUMOUR <b>(54) Название изобретения:</b> СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ <b>(57) Abstract</b> <p>In essence, the invention is a universal method of diagnosing the presence of a malignant tumour by determining the erythrocyte sedimentation rate under the influence of two agents, namely an anti-idiotypic anti-embryonic serum and a control serum. The proposed method is characterised in that the first agent is rat serum, while the second agent is serum from rats injected with lymphocytes from intact syngenic animals; the minimum and maximum erythrocyte sedimentation gradients are determined and used to determine the malignancy growth coefficient. A value for that coefficient of between 1.55 and 7.00 indicates the presence of a malignant tumour.</p>		

Изобретение относится к области медицины, в частности - онкологии.

Сущность изобретения состоит в том, что создан универсальный способ диагностики злокачественной опухоли путем исследования скорости оседания эритроцитов под действием двух агентов: антиидиотипической антиэмбриональной сыворотки и контрольной сыворотки, отличающейся тем, что в качестве первого агента используют крысиную сыворотку, а второго - сыворотку крыс, которым предварительно вводят лимфоциты интактных сингенных животных, находят минимальный и максимальный градиент СОЭ, по полученным значениям определяют коэффициент злокачественности роста и при его значении от 1,55 до 7,00 определяют злокачественную опухоль.

#### ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
BJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
CV	Беларусь	KR	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CH	Швейцария	KZ	Казахстан	SI	Словения
CI	Кот д'Ивуар	LI	Лихтенштейн	SK	Словакия
CM	Камерун	LK	Шри Ланка	SN	Сенегал
CN	Китай	LU	Люксембург	TD	Чад
CS	Чехословакия	LV	Латвия	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MC	Монако	UA	Украина
DE	Германия	MG	Малагаскар	US	Соединенные Штаты Америки
DK	Дания	ML	Мали	UZ	Узбекистан
ES	Испания	MN	Монголия	VN	Вьетнам

**СПОСОВ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ****ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Изобретение относится к области медицины, а именно к методам диагностики злокачественного роста тканей в живом организме.

**ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

В настоящее время наиболее распространенными являются серо- и гистологические методы, однако они достаточно сложны в исполнении, требуют дорогостоящих реактивов и специально обученного персонала. (ЕР 0305337, ЕР 0285059, ЕР 0313005)

Современные серологические методы специфичны, для их осуществления требуется большой набор различных диагностикомов, это вызывает удорожание исследований, не пригодно для массового обследования населения и длительно по времени.

Наиболее близким к заявляемому является способ диагностики опухолей, включающий использование реакции оседания эритроцитов под действием соответствующей антиидиотипической антиэмбриональной сыворотки (пат. RU 1836640 по кл. G01N 33/80, 1993 г.).

Данный способ пригоден для исследования широкого спектра заболеваний опухолевой природы, но не позволяет дифференцировать злокачественный рост опухолевых клеток от доброкачественного.

Указанный метод целесообразно использовать в случае идентификации злокачественной опухоли в отличие от заболеваний неопухолевой природы и нормы.

**РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Задачей настоящего изобретения является усовершенствование диагностики злокачественной опухоли с такой степенью точности,

-2-

которая позволила бы отделить это заболевание от подобных ему по клиническим проявлениям доброкачественных опухолей, а также от патологии органов неопухолевой природы и от нормы.

Результат достигается разработкой универсального экспресс-метода выявления злокачественного роста на основе исследования скорости оседания эритроцитов /СОЭ/ под действием 2-х агентов: антиидиотипической антиэмбриональной крысиной сыворотки (рабочий орган) и сыворотки крыс (контрольный орган), которым предварительно вводят лимфоциты интактных сингенных животных с последующим расчетом коэффициента злокачественности клеточного роста.

Способ осуществляют следующим образом: к 100 мкл капиллярной или венозной крови пациента, содержащей 10% 5%-ного нитрата натрия (в физиологическом растворе, pH=7,2) добавляют по 20 мкл соответствующих рабочего и контрольного агентов (раздельно). В качестве контрольного агента используют сыворотку крови крыс, которым предварительно вводили лимфоциты интактных сингенных животных в полном адъюванте Фройнда.

Полученную смесь встряхивают и помещают в капилляры для СОЭ на 1 час при 37 град.С. Затем измеряют градиент СОЭ в каждой пробе, оценивают его максимальный и минимальный уровень, а коэффициент злокачественности роста клеток (Кзр) определяют по формуле:

$$K_{зр} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{max}} \times 2$$

где Кзр - коэффициент злокачественного роста,

Cmax - максимальный уровень градиента СОЭ,

-3-

$C_{min}$  - минимальный уровень градиента СОЭ  
и при значении  $K_{зр}=1,55-7,00$  определяют злокачественный рост  
клеток.

#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОВРЕТЕНИЯ

Заявляемый способ поясняется следующими примерами.

Пример 1. Больная С.Т.В., 46 лет, история болезни N2948/95.  
Подозрение на злокачественную опухоль молочной железы.  
Исследования СОЭ дали следующий результат: СОЭ с рабочим агентом  
- 20 мм, с контрольным - 16 мм. Рассчитан коэффициент  
злокачественного роста

$$K_{зр} = \frac{(20-16) \times 40}{100} = 1,6$$

Уровень коэффицента указывает на злокачественный рост.  
Данные серо- и гистологических исследований подтвердили диагноз:  
рак молочной железы I Б степени.

Пример 2. Больной А.Ю.В., 63 лет, история болезни N 2846/95.  
Подозрения на злокачественную опухоль желудка. Исследования СОЭ  
дали следующий результат: СОЭ с рабочим агентом - 25 мм, с  
контрольным - 13 мм. Рассчитан коэффициент злокачественности  
роста:

$$K_{зр} = \frac{(25-13) \times 50}{100} = 6,0$$

Уровень коэффицента указывает на злокачественную опухоль  
желудка.

Дополнительные методы исследования подтвердили диагноз:  
рак желудка III Б стадии.

-4-

Пример 3. Донор И.С.Б., 32 года. Исследования по данному методу на злокачественность показали следующий результат: СОЭ с рабочим агентом - 9 мм, с контрольным - 14 мм.

$$(14-9) \times 28$$

$$K_{зр} = \frac{\quad}{100} = 1,4$$

100

Диагноз: практически здоров подтвержден также другими параллельными исследованиями.

Пример 4. Больная И.Р.С., 36 лет, история болезни N 2964/95, имеется опухолевый рост молочной железы.

Исследования на злокачественность роста дали следующий результат: СОЭ с рабочим агентом - 12 мм, СОЭ с контрольным - 6.

$$(12-6) \times 24$$

$$K_{зр} = \frac{\quad}{100} = 1,44$$

100

Диагноз: опухоль незлокачественной природы. Серо- и гистологические исследования подтвердили диагноз: кистозно-фиброзная мастопатия.

Исследование проведено в общей сложности более, чем на 1600 пациентах в различных клиниках Российской Федерации. В частности, исследования, проведенные в Московской медицинской академии, показали следующие результаты /табл. 1/.

Из таблицы видно, что чувствительность метода очень высока и достигает в некоторых случаях 100 %, подтверждающая высокую диагностическую ценность метода.

#### **ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ**

Способ диагностики злокачественных опухолей технически прост, универсален, имеет высокую чувствительность и

Таблица 1

Клинический диагноз	кол-во больных	полож. результ.	отриц. результ.	чувствитель- ность	гистолог. подтвержд.
1. Опухоль почки	15	12	3	86.6%	Рак -12: Ангиолипوما-1 нет рака-1, СИ-пиелонефрит-1
2. Опухоль мочевого пузыря	8	7	1	87.5%	Рак-7 Переходно-клеточ. папиллома подостр на малигниз.-1
3. Рак простаты	7	6	1	85.7%	Рак-5 нет рака-1, без септра.-1
4. Гиперплазия/аденома/ простаты	15	1	14	93.3%	Рак толст. кишки в анамнезе-1
5. Нефролитиаз	10	0	10	100.0%	Атипич. клеток нет
6. Послеоперационные: 3-рез. мочевого пузыря 2-нефрэктомии (tumor)	5	0	5	100.0%	Данных на рак нет (цистоскопия, УЗИ)
7. Пиелонефрит /острый, хронический/ 8. Хронический цистит	13	1	12	92.3%	Андекстумор?
9. Хрон-кий простатит	9	0	9	100.0%	Картина хрон. цистита.
10. Киста почки, макрог- матурия неясн. этиолог.	8 5	0 0	8 5	100.0% 100.0%	В моче нет атип. клеток



-6-

специфичность, что позволяет его рекомендовать к широкому практическому исследованию в медицинских учреждениях. Метод обладает универсальностью, то есть с его помощью можно определить опухоль различной локализации и любой клинической стадии.

-7-

**ФОРМУЛА ИЗОВРЕТЕНИЯ**

1. Способ диагностики злокачественной опухоли путем исследования скорости оседания эритроцитов под действием двух агентов : антиидиотипической антиэмбриональной сыворотки и контрольной сыворотки, отличающийся тем, что в качестве первого агента используют крысиную сыворотку, а второго - сыворотку крыс, которым предварительно вводят лимфоциты интактных сингенных животных, рассчитывают коэффициент роста и при его значении от 1,55 до 7,0 определяют злокачественность опухолевого роста.

2. Способ диагностики по п.1, отличающийся тем, что выявляют минимальный и максимальный уровень скорости оседания эритроцитов.

3. Способ диагностики по п.1,2, отличающийся тем, что злокачественный рост определяют по формуле:

$$K_{зр} = \frac{(C_{\max} - C_{\min}) \times 2}{C_{\max}}, \quad \text{где}$$

$$100$$

$K_{зр}$  - коэффициент злокачественности роста,

$C_{\max}$  - максимальный уровень СОЭ,

$C_{\min}$  - минимальный уровень СОЭ

4. Способ диагностики по п.1,2,3, отличающийся тем, что исследования проводят независимо от степени локализации опухоли и стадии заболевания.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. —

PCT/RU 96/00003

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 : G01N 33/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 : G01N 33/80, 33/49

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A3, 0232706 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH), 19 August 1987 (19.08.87)	1-4
A	EP,A1, 0058616 (FELLA, CHRISTIAN PAUL et al), 28 August 1982 (25.08.82)	1-4
A	FR,A1, 2482309 (FELLA CHRISTIAN PAUL et al), 13 November 1981 (13.11.81), 20 August 1992 (20.08.92)	1-4
A	SU, A, 1176886 (YALTINSKY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY INSTITUT FIZICHESKIKH METODOV LECHENYA I MEDITSINSKOI KLIMATOLOGII), 07 September 1985 (07.09.85)	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 June 1996 (03.06.96)

Date of mailing of the international search report

11 June 1996 (11.06.96)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 96/00003

## А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

G01N 33/80

Согласно международной патентной классификации (МПК-6)

## В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-6

G01N 33/80, 33/49

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):

## С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	EP, A3, 0232706 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH), 19 августа 1987 (19.08.87)	1-4
A	EP, A1, 0058616 (FELLA, CHRISTIAN PAUL et al), 25 августа 1982 (25.08.82)	1-4
A	FR, A1, 2482309 (FELLA CHRISTIAN PAUL et al), 13 ноября 1981 (13.11.81) 20 августа 1992 (20.08.92)	1-4
A	SU, A, 1176886 (ЯЛТИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИ- ТУТ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ КЛИМА- ТОЛОГИИ), 07 сентября 1985 (07.09.85)	1-4

☒ последующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

\* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

"У" документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска

03 июня 1996 (03.06.96)

Дата отправки настоящего отчета о международном

поиске

11 июня 1996 (11.06.96)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Всероссийский научно-исследовательский институт  
институт государственной патентной экспертизы,  
Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1

Факс: 243-3337, телегайт: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Н.Литвиненко

Телефон №: (095)240-5888

Форма PCT/ISA/210 (второй лист) (июль 1992)